

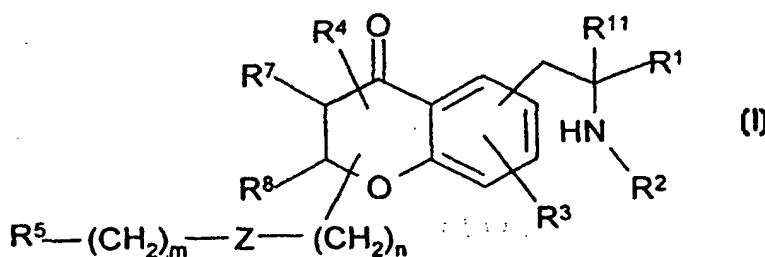
PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



| | | |
|---|-----------|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 405/12, A61K 31/35</p> | A1 | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/26212</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)</p> |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07725</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Oktober 1999 (14.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 50 131.5 30. Oktober 1998 (30.10.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FITTSCHEN, Claus [DE/DE]; Schaffhofgasse 24b, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). GOODMAN, Simon [GB/DE]; Mozartweg 8, D-64286 Darmstadt (DE). MÄRZ, Joachim [DE/DE]; Neckarring 71, D-64521 Gross-Gerau (DE). RADDATZ, Peter [DE/DE]; Im Kirchensand 27, D-64665 Alsbach (DE). WIESNER, Matthias [DE/DE]; Buchenweg 73, D-55128 Mainz (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </div> </div> | | |

(54) Title: **CHROMENONE AND CHROMANONE DERIVATIVES AS INTEGRIN INHIBITORS**

(54) Bezeichnung: **CHROMENON- UND CHROMANONDERIVATE ALS INTEGRINHEMMER**



(57) Abstract

The invention relates to compounds having formula (I), wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹¹, Z, m and n have the meaning cited in claim 1, and to the physiologically acceptable salts and solvates which can be used as integrin inhibitors, especially in the prophylaxis and treatment of circulatory diseases, in case of thrombosis, myocardial infarction, coronary heart diseases, arteriosclerosis, osteoporosis, pathologic processes caused or propagated by angiogenesis and in tumor therapy.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹¹, Z, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Osteoporose, bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden und in der Tumorthherapie verwendet werden.

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

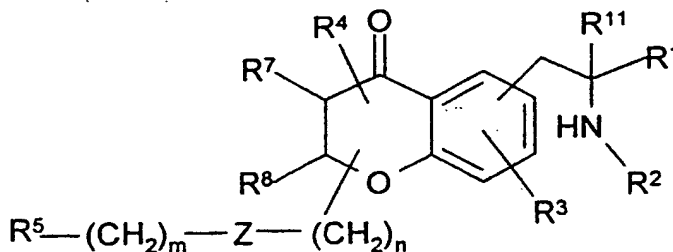
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | | |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LJ | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

CHROMENON- UND CHROMANONDERIVATE ALS INTEGRINHEMMER

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R¹ CH₂OR¹⁰, COOR¹⁰, CONHR¹⁰ oder CON(R¹²)₂,

15

R² R¹⁰, CO-R¹⁰, CO-R⁶, COOR⁶, COOR¹⁰, SO₂R⁶, SO₂R¹⁰,
CONHR⁶, CON(R⁶)₂, CONHR¹⁰ oder CON(R¹²)₂,

20

R³ H, Hal, NHR¹⁰, N(R¹²)₂, -NH-Acyl, -O-Acyl, CN, NO₂, OR¹⁰,
SR¹⁰, SO₂R¹⁰, SO₃R¹⁰, COOR¹⁰, CONHR⁶, CON(R⁶)₂, CONHR¹⁰
oder CON(R¹²)₂,

25

R⁴ H, A, Ar oder
Aralkylen mit 7-14 C-Atomen,

30

R⁵ NH₂, H₂N-C(=NH) oder H₂N-(C=NH)-NH, wobei die primären
Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen
versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹⁰,
CO-R¹⁰, COOR¹⁰ oder SO₂R¹⁰ substituiert sein können,
oder R⁶-NH-,

35

R⁶ einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH,
COOA, CONH₂, NO₂, =NH oder =O substituiert sein kann,

40

R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander fehlt oder H,

R⁷ und R⁸ zusammen auch eine Bindung,

Z fehlt, O, S, NH, NR¹, C(=O), CONH, NHCO, C(=S)NH,
NHC(=S), C(=S), SO₂NH, NHSO₂ oder CA=CA',

5

R⁹ H, Hal, OR¹¹, NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHAcyl, OAcyl, CN, NO₂,
SR¹¹, SOR¹², SO₂R¹² oder SO₃H,

10

R¹⁰ H, A, Ar oder
Aralkylen mit 7-14 C-Atomen,

R¹¹ H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

15

R¹² Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A H oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁹
substituiertes Alkyl mit 1-15 C- oder Cycloalkyl mit 3-15 C-
Atomen und worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch
N, O und/oder S ersetzt sein können,

20

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder
R⁹ substituiertes ein- oder zweikerniges aromatisches
Ringsystem mit 0, 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

25

Hal F, Cl, Br oder I und

m, n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4

30

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

Ähnliche Verbindungen sind z. B. aus WO 94/29273, WO 96/00730 und
WO 96/18602 bekannt.

35

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α_V -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im
10 Fall der Integrine $\alpha_V\beta_3$ und $\alpha_V\beta_5$. Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den Vitronectin-Rezeptor $\alpha_V\beta_3$.

Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 und 12267-
15 12271 (1990) beschrieben wird.

B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell Biol. 5, 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den Vitronectinrezeptor $\alpha_V\beta_3$.

20 Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

25 Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79,
30 1157-64 (1994) beschrieben.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von
35 Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsions-

test erbracht werden, der analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995) durchgeführt wird.

5 P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. 96, 1815-1822 (1995) $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumor-induzierter angiogener Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.

15 Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

20 Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

30 Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

35

Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als GPIIb/IIIa-Antagonisten zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen und Arteriosklerose.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Integrin-Inhibitoren.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre unbedenklichen Salze und Solvate, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem

Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.

5 Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P.Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet,

15 a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

20 b) daß man einen Rest R^1 , R^2 und/oder R^5 in einen anderen Rest R^1 , R^2 und/oder R^5 umwandelt,

indem man beispielsweise

- 25 i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
- ii) einen Ester verseift,
- 30 iii) eine Carbonsäure zu einem Alkohol reduziert,
- iv) ein Hydroxyamidin durch Hydrierung in ein Amidin überführt

35

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z. B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch Solvate der Verbindungen eingeschlossen. Darunter werden Additionsverbindungen mit z.B. Wasser (Hydrate) oder Alkoholen wie Methanol oder Ethanol verstanden.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen stehen für:

| | | |
|----|------------|--|
| 20 | Ac | Acetyl |
| | BOC | tert.-Butoxycarbonyl |
| | CBZ oder Z | Benzyloxycarbonyl |
| | DCCI | Dicyclohexylcarbodiimid |
| | DMF | Dimethylformamid |
| | DOPA | (3,4-Dihydroxyphenyl)-alanin |
| 25 | DPFN | 3,5-Dimethylpyrazol-1-formamidinium-nitrat |
| | DMAP | Dimethylaminopyridin |
| | EDCI | N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid |
| | Et | Ethyl |
| | Fmoc | 9-Fluorenylmethoxycarbonyl |
| 30 | HOBt | 1-Hydroxybenzotriazol |
| | Me | Methyl |
| | MTB-Ether | Methyl-tert.-butylether |
| | Mtr | 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl |
| | HONSu | N-Hydroxysuccinimid |
| 35 | Np | Neopentyl |
| | OBn | Benzylester |

| | | |
|----|------------|--|
| | OBut | tert.-Butylester |
| | Oct | Octanoyl |
| | OMe | Methylester |
| | OEt | Ethylester |
| 5 | Orn | Ornithin |
| | POA | Phenoxyacetyl |
| | TBTU | O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluroniumtetrafluoroborat |
| | TFA | Trifluoressigsäure |
| 10 | pTSS-Salz | para-Toluolsulfonsäuresalz |
| | Trt | Trityl (Triphenylmethyl) |
| | Z oder CBZ | Benzyloxycarbonyl. |

15 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

20 In den vorstehenden Formeln steht Alkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-, 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl.

25 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Adamantyl oder 3-Menthyl. Cycloalkyl bedeutet insbesondere den Rest eines bicyclischen Terpens, ganz besonders bevorzugt ist der Campher-10-yl-Rest.

30 Alkylen bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, ferner auch Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen. Aalkylen bedeutet vorzugsweise Alkylenphenyl und ist z.B. vorzugsweise Benzyl oder Phenethyl.

35

Cycloalkylen bedeutet bevorzugt Cyclopropylen, 1,2- oder 1,3-Cyclobutylen, 1,2- oder 1,3-Cyclopentilen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexylen, ferner 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cycloheptylen.

5 CO-A ist Alkanoyl oder Cycloalkanoyl und bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, Nonanoyl, Decanoyl, Undecanoyl, Dodecanoyl, Tridecanoyl, Tetradecanoyl, Pentadecanoyl, Hexadecanoyl, Heptadecanoyl oder Octadecanoyl.

10 Acyl ist C₁-C₇-Acyl und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atome und bedeutet bevorzugt z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Trifluoracetyl oder Benzoyl.

15 Bevorzugte Substituenten R⁹ für Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalkylen, Alkanoyl, Cycloalkanoyl und Aryl sind z.B. Hal, OR¹¹, NHR¹², N(R¹²)₂, CN, NO₂, SR¹¹, SOR¹², SO₂R¹² und/oder SO₃H, insbesondere z.B. F, Cl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Dimethylamino, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Phenylsulfonyl.

20 In den Resten Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalkylen, Alkanoyl und Cycloalkanoyl können jeweils eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein.

25 Ar-CO ist Aroyl und bedeutet vorzugsweise Benzoyl oder Naphthoyl.

Ar ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl,

30

35

weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tert.-Butylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, Naphthyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, Benzothiadiazol-5-yl oder Benzoxadiazol-5-yl.

Weiter bedeutet Ar vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl.

Arylen hat die gleichen Bedeutungen wie für Ar angegeben, mit der Maßgabe, daß eine weitere Bindung vom aromatischen System zum nächsten Bindungsnachbar geknüpft ist.

Heterocycloalkylen bedeutet vorzugsweise 1,2-, 2,3- oder 1,3-Pyrrolidiny, 1,2-, 2,4-, 4,5- oder 1,5-Imidazolidiny, 1,2-, 2,3-, oder 1,3-Pyrazolidiny, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5-Oxazolidiny, 1,2-, 2,3-, 3,4- oder 1,4- Isox-
 5 azolidiny, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5-Thiazolidiny, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5- Isothiazolidiny, 1,2-, 2,3-, 3,4- oder 1,4-Piperidiny, 1,4- oder 1,2- Piperaziny, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Tetrahydro-triazol-1,2- oder -1,4-yl, 1,2,4-Tetrahydro-triazol-1,2- oder 3,5-yl, 1,2- oder 2,5-Tetrahydro- tetrazoly, 1,2,3-Tetrahydro-oxadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 1,2,4-
 10 Tetrahydro-oxadiazol-2,3-, -3,4- oder -4,5-yl, 1,3,4-Tetrahydro-thiadiazol- 2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 1,2,4-Tetrahydro-thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 2,3- oder 3,4- Morpholiny, 2,3-, 3,4- oder 2,4-Thiomorpholiny.

15 R^6 ist ein ein- oder zweikerniger Heterocyclus, vorzugsweise 2- oder 3- Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-,
 20 5- oder 6-Pyrimidiny, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4- Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6- 2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridaziny, Pyraziny, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 25 Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5- Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz- 2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-
 30 oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnoliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazoliny.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

35 R^6 kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5- Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4- yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-

pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl.

10

Die genannten heterocyclischen Ringe können auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH oder =O substituiert sein.

15

R⁶ bedeutet ganz besonders bevorzugt 1H-Imidazol-2-yl, Thiazol-2-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 2H-Pyrazol-2-yl, 1H-Tetrazol-5-yl, 2-Imino-imidazolidin-4-on-5-yl, 1-Alkyl-1,5-dihydro-imidazol-4-on-2-yl, Pyridin-2-yl, Pyrimidin-2-yl oder 1,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidin-2-yl.

20

R¹ bedeutet insbesondere z.B. Hydroxymethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, CONH₂, CONHMe, CONHEt, CONMe₂ oder CONEt₂. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R¹ Carboxy oder Ethoxycarbonyl.

25

R² bedeutet insbesondere z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, iso-Butyloxycarbonyl, 2,2-Dimethylpropoxycarbonyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Butylsulfonyl, iso-Butylsulfonyl, 2,2-Dimethylpropylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl.

30

Ganz besonders bevorzugt bedeutet R² 2,2-Dimethylpropoxycarbonyl, 2,2-Dimethylpropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl.

35

R³ bedeutet vorzugsweise z.B. H, F, Cl, Br, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Acetoxy, Cyan, Nitro, Methoxy, Ethoxy, Methylsulfonyl, Phenylsulfonyl, p-Tolylsulfonyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, CONH₂, CONHMe oder CONMe₂. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R³ H.

R^4 bedeutet vorzugsweise z.B. H, Methyl, Ethyl, Propyl; Isopropyl oder Butyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^4 H.

5 R^9 bedeutet vorzugsweise z.B. H, F, Cl, Br, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Acetamido, Acetoxy, Cyan, Nitro, Methylsulfonyl, Phenylsulfonyl, p-Tolylsulfonyl oder SO_3H . Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^9 H.

10 R^{11} bedeutet H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise jedoch H.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

15 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis In ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

| | | | | |
|----|----|-----|----------|---|
| 20 | in | Ia) | R^3 | H bedeutet; |
| | in | Ib) | R^3 | H und |
| | | | R^2 | $COOR^{10}$ oder SO_2R^{10} bedeuten; |
| | in | Ic) | R^3 | H, |
| | | | R^2 | $COOR^{10}$ oder SO_2R^{10} und |
| 25 | | | R^{10} | H, A, Ar oder Aralkylen mit 7-14 C-Atomen bedeuten; |
| | in | Id) | m | 0 bedeutet; |
| | in | Ie) | m | 0 und |
| | | | R^3 | H bedeutet; |
| 30 | in | If) | R^3 | H, |
| | | | R^2 | $COOR^{10}$ oder SO_2R^{10} und |
| | | | m | 0 bedeuten; |
| | in | Ig) | R^3 | H, |
| | | | R^2 | $COOR^{10}$ oder SO_2R^{10} und |
| 35 | | | R^{10} | H, A, Ar oder Aralkylen mit 7-14 C-Atomen und |
| | | | m | 0 bedeuten; |

| | | | | |
|----|----|-----|--|---|
| 5 | in | Ih) | R ³ R ² R ¹⁰ A | H, COOR ¹⁰ oder SO ₂ R ¹⁰ und H, A, Ar oder Aralkylen mit 7-14 C-Atomen und H oder unsubstituiertes Alkyl mit 1-15 C- oder Cycloalkyl mit 3-15 C-Atomen, Phenyl oder Naphthyl- und 0 bedeuten; |
| 10 | in | Ii) | R ⁶ | einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N -Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH ₂ , NO ₂ , =NH oder =O substituiert sein kann, |
| 15 | in | Ij) | R ³ R ² R ¹⁰ m | H, COOR ¹⁰ oder SO ₂ R ¹⁰ und H, A, Ar oder Aralkylen mit 7-14 C-Atomen und 0 bedeuten; |
| 20 | in | Ij) | R ⁶ | einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N -Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH ₂ , NO ₂ , =NH oder =O substituiert sein kann, |
| 25 | in | Ik) | Z | fehlt bedeutet; |
| 25 | in | Il) | Z R ³ | fehlt und H bedeutet; |
| 25 | in | Im) | Z R ³ R ² | fehlt, H und COOR ¹⁰ oder SO ₂ R ¹⁰ bedeuten; |
| 30 | in | In) | Z R ³ R ⁴ R ² R ¹⁰ | fehlt, H, H, COOR ¹⁰ oder SO ₂ R ¹⁰ bedeuten; H, A, Ar oder |
| 35 | | | R ⁶ | Aralkylen mit 7-14 C-Atomen, einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N -Atomen, der unsubstituiert oder |

ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH oder =O substituiert sein kann,

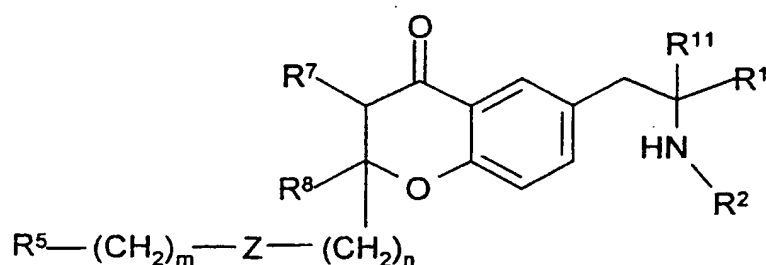
- 5 A H oder unsubstituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 Ar Phenyl oder Naphthyl und
 m 0 bedeuten.

Besonders bevorzugt sind die Gruppen der nachstehenden Verbindungen mit der jeweils angegebenen Formel I

10

a)

15



worin

20

R¹ CH₂OR¹⁰, COOR¹⁰, CONHR¹⁰ oder CON(R¹²)₂,

R² COOR¹⁰ oder SO₂R¹⁰,

R⁵ NH₂, H₂N-C(=NH) oder H₂N-(C=NH)-NH
 oder R⁶-NH-,

25

R⁶ 1H-Imidazol-2-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl
 oder Pyridin-2-yl.

R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander fehlt oder H,

R⁷ und R⁸ zusammen auch eine Bindung,

Z fehlt,

R¹⁰ H, A, Ar oder Benzyl,

30

R¹¹ H,

R¹² Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A H oder unsubstituiertes Alkyl mit 1-15 C- oder Cycloalkyl
 mit 3-15 C-Atomen,

Ar Phenyl oder Naphthyl,

35

m 0,

n 2, 3 oder 4

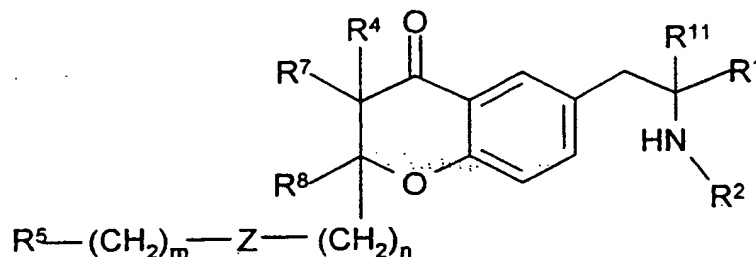
bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate;

5

b)

10



worin

15

R^1 $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, COOR^{10} , CONHR^{10} oder $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,

R^2 R^{10} , CO-R^{10} , COOR^{10} oder SO_2R^{10} ,

R^4 H oder R^{12} ,

R^5 NH_2 , $\text{H}_2\text{N-C(=NH)}$ oder $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH}$, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^{10} , CO-R^{10} , COOR^{10} oder SO_2R^{10} substituiert sein können, oder $\text{R}^6\text{-NH-}$,

20

R^6 1H-Imidazol-2-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 2H-Pyrazol-2-yl, 1H-Tetrazol-5-yl, 2-Imino-imidazolidin-4-on-5-yl, 1-Alkyl-1,5-dihydro-imidazol-4-on-2-yl, Pyridin-2-yl, Pyrimidin-2-yl oder 1,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidin-2-yl,

25

R^7 , R^8 jeweils unabhängig voneinander fehlt oder H,

R^7 und R^8 zusammen auch eine Bindung,

30

Z fehlt,

R^{10} H, A, Ar oder Aralkylen mit 7-14 C-Atomen,

R^{11} H,

R^{12} Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

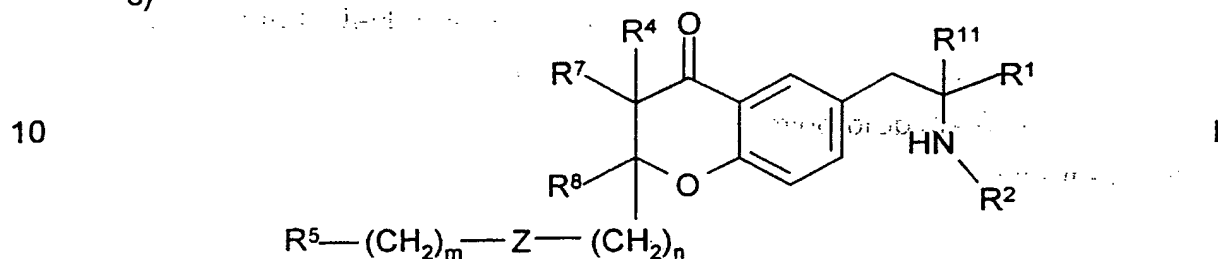
A H oder unsubstituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

35

Ar Phenyl oder Naphthyl,

Hal F, Cl, Br oder I und
 m 0,
 n 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
 5 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate;

c)



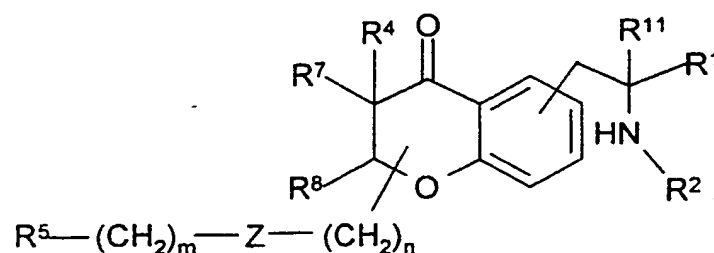
worin

- R^1 $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, COOR^{10} , CONHR^{10} oder $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,
 R^2 R^{10} , CO-R^{10} , COOR^{10} oder SO_2R^{10} ,
 R^4 H oder R^{12} ,
 R^5 NH_2 , $\text{H}_2\text{N-C(=NH)}$ oder $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH}$, wobei die
 primären Aminogruppen auch mit konventionellen
 Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-,
 zwei- oder dreifach durch R^{10} , CO-R^{10} , COOR^{10} oder
 SO_2R^{10} substituiert sein können,
 oder $\text{R}^6\text{-NH-}$,
 R^6 1H-Imidazol-2-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 2H-Pyrazol-2-yl,
 1H-Tetrazol-5-yl, 2-Imino-imidazolidin-4-on-5-yl, 1-Alkyl-
 1,5-dihydro-imidazol-4-on-2-yl, Pyridin-2-yl, Pyrimidin-2-
 yl oder 1,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidin-2-yl,
 R^7 , R^8 jeweils unabhängig voneinander fehlt oder H,
 R^7 und R^8 zusammen auch eine Bindung,
 Z fehlt, O, C(=O) oder CH=CH ,
 R^9 H, Hal, OR^{11} , NH_2 , NHR^{12} , $\text{N(R}^{12})_2$, NHAcyl , OAcyl , CN,
 NO_2 , SR^{11} , SOR^{12} , SO_2R^{12} oder SO_3H ,
 R^{10} H, A, Ar oder
 Aralkylen mit 7-14 C-Atomen,
 R^{11} H,

R^{12} Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 A H oder unsubstituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A
 und/oder R^9 substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 Hal F, Cl, Br oder I und
 m 0,
 n 2, 3 oder 4 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate;

d)



worin

R^1 CH_2OR^{10} , $COOR^{10}$, $CONHR^{10}$ oder $CON(R^{12})_2$,
 R^2 R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ oder SO_2R^{10} ,
 R^4 H oder R^{12} ,
 R^5 NH_2 , $H_2N-C(=NH)$ oder $H_2N-(C=NH)-NH$, wobei die
 primären Aminogruppen auch mit konventionellen
 Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-,
 zwei- oder dreifach durch R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ oder
 SO_2R^{10} substituiert sein können,
 oder R^6-NH- ,
 R^6 1H-Imidazol-2-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 2H-Pyrazol-2-yl,
 1H-Tetrazol-5-yl, 2-Imino-imidazolidin-4-on-5-yl, 1-Alkyl-
 1,5-dihydro-imidazol-4-on-2-yl, Pyridin-2-yl, Pyrimidin-2-
 yl oder 1,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidin-2-yl,
 R^7 , R^8 jeweils unabhängig voneinander fehlt oder H,
 R^7 und R^8 zusammen auch eine Bindung,
 Z fehlt,
 R^9 H, Hal, OR^{11} , NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHAcyl$, $OAcyl$, CN ,
 NO_2 , SR^{11} , SOR^{12} , SO_2R^{12} oder SO_3H ,

| | | |
|----|-----------------|---|
| | R ¹⁰ | H, A, Ar oder Aralkylen mit 7-14 C-Atomen, |
| | R ¹¹ | H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, |
| | R ¹² | Alkyl mit 1-6 C-Atomen, |
| 5 | A | H oder unsubstituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, |
| | Ar | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder R ⁹ substituiertes Phenyl oder Naphthyl, |
| | Hal | F, Cl, Br oder I und |
| | m | 0, |
| 10 | n | 1, 2, 3 oder 4 bedeuten, |

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Amino-

schutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I, in denen R^5 R^6 -NH- bedeutet, können vorzugsweise z.B. analog den Reaktionsschemata 1-3 erhalten werden.

5 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
10 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie
15 Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ferner ist es möglich, daß man einen Rest R^1 , R^2 und/oder R^5 in einen anderen Rest R^1 , R^2 und/oder R^5 umwandelt.

20 Insbesondere kann man einen Carbonsäureester in eine Carbonsäure umwandeln.

So ist es möglich, einen Ester der Formel I zu verseifen. Zweckmäßig erfolgt dies durch Solvolyse oder Hydrogenolyse, wie oben angegeben, z.B. mit NaOH oder KOH in Dioxan-Wasser bei Temperaturen zwischen 0
25 und 60° C, vorzugsweise zwischen 10 und 40° C.

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie
30 z.B. Pd/C.

Ferner ist es möglich, eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Wasserstoff zu ersetzen, indem die Schutzgruppe, wie oben beschrieben, solvolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten wird oder daß man eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe durch
35 Solvolyse oder Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^5 $H_2N-C(=NH)-NH-$ bedeutet, kann man eine entsprechende Aminoverbindung mit einem amidinierenden Mittel behandeln. Als amidinierendes Mittel ist 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol (DPFN) bevorzugt, das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °C, vorzugsweise zwischen 60 und 120 °C.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ($R^5 = -C(=NH)-NH_2$) kann man an ein Nitril der Formel I ($R^5 = CN$) Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere

aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, 5 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 10 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die 15 Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder 20 Lysin.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. 25 Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, 30 Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch 35 Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und
10 gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer
15 physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),
20 parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen An-
25 wendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen
30 Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen,
35 Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I als therapeutische Wirkstoffe.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrininhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethyl-

acetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

10 (2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure:

Die Synthese der Verbindung erfolgt z.B. wie in Schema 1 angegeben.

15 80 g (0.31 mol) 3-Acetyl-L-tyrosin werden in 1 l wasserfreiem Ethanol suspendiert und bei 80°C 12 h unter Rückfluß in Gegenwart von 70 g (0.37 mol) Toluol-4-sulfonsäure gekocht. Nach dem Abkühlen auf RT werden 500 ml MTB-Ether zugegeben, die ausfallenden Kristalle abgesaugt und mit MTB-Ether nachgewaschen und getrocknet.

20 Ausbeute: 99.4 g 3-Acetyl-L-tyrosin-ethylester ("AB") als pTSS-Salz.

20 g (47.2 mmol) "AB" werden in 320 ml Wasser und 160 ml THF suspendiert und portionsweise unter Rühren mit 8 g (94 mmol) NaHCO_3 versetzt.

25. Dann tropft man eine Lösung von 8.6 g (56 mmol) Chlorameisensäure-neopentylester in 160 ml THF zu und rührt 30 min bei RT und arbeitet wie üblich auf. Der Rückstand wird aus MTB-Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 16.1 g (93%) N-(2,2-Dimethylpropyl-oxycarbonyl)-3-acetyl-L-tyrosin-ethylester ("AC").

5 g (14.2 mmol) "AC" und 3.3 g (17 mmol) 4-Benzoyloxy-buttersäure werden in 100 ml DMF gelöst und bei RT mit 3.1 ml (28.4 mmol) N-Methylmorpholin und 4.08 g (21.3 mmol) EDCI versetzt. Nach 5 h gibt man die Reaktionslösung auf 700 ml Wasser und arbeitet wie üblich auf.

Ausbeute: 7.4 g 4-Benzyl-oxy-buttersäure-(2-acetyl-4-(2-carboxyethyl-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-ethyl)-phenylester ("AD").

5 6.2 g (11.4 mmol) "AD" werden in 100 ml wasserfreiem THF gelöst und bei RT mit 342 mg (11.4 mmol) Natriumhydrid (80% in Mineralöl) gerührt. Nach 30 min wird die Lösung mit saurem Ionentauscher neutralisiert und eingeeengt.

10 Ausbeute: 6.2 g (2S)-3-(2-Hydroxy-2-(3-benzyl-oxy-propyl)-4-oxo-chroman-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("AE").

15 Zu einer Lösung von 6.2 g (11.4 mmol) "AE" in 180 ml Dichlormethan gibt man 18 ml Trifluoressigsäure und rührt bei RT über Nacht. Die Lösung wird anschließend eingeeengt, noch 3 mal mit je 50 ml Toluol eingeeengt und an Kieselgel mit Toluol/Methanol 20/1 als Eluentem chromatographiert.

20 Ausbeute: 4.2 g (2S)-3-(2-(3-benzyl-oxy-propyl)-4-oxo-4H-chromen-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("AF"), FAB 534.

25 3.5 g (6.7 mmol) "AF" werden in 50 ml Ethanol in Gegenwart von 350 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) 1 h bei RT und Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Lösung fällt das Produkt als farblose, amorphe Masse an.

30 Ausbeute: 2.6 g (2S)-3-(2-(3-Hydroxypropyl)-4-oxo-4H-chromen-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("AG"), FAB 434.

35 Zu einer Lösung von 500 mg (1.15 mmol) "AG" und 357 mg (1.38 mmol) 2-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyl)-amino-1H-imidazol in 20 ml wasserfreiem THF gibt man 0.267 ml (1.72 mmol) DEAD (Diethylazadicarboxylat, Azodicarbonsäure-diethylester) und 450 mg (1.72 mmol) Triphenylphosphin zu

und rührt über Nacht bei 60°C. Die Lösung wird anschließend eingengt und der Rückstand an Kieselgel RP-8 mit Methanol/Wasser 2:1 chromatographiert.

5 Ausbeute: 560 mg (2S)-3-(2-(3-((1*H*-imidazol-2-yl)-(2,2,2-trichlor-ethoxy-carbonyl)-amino)-propyl)-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("AH") als farbloses Öl, FAB 675.

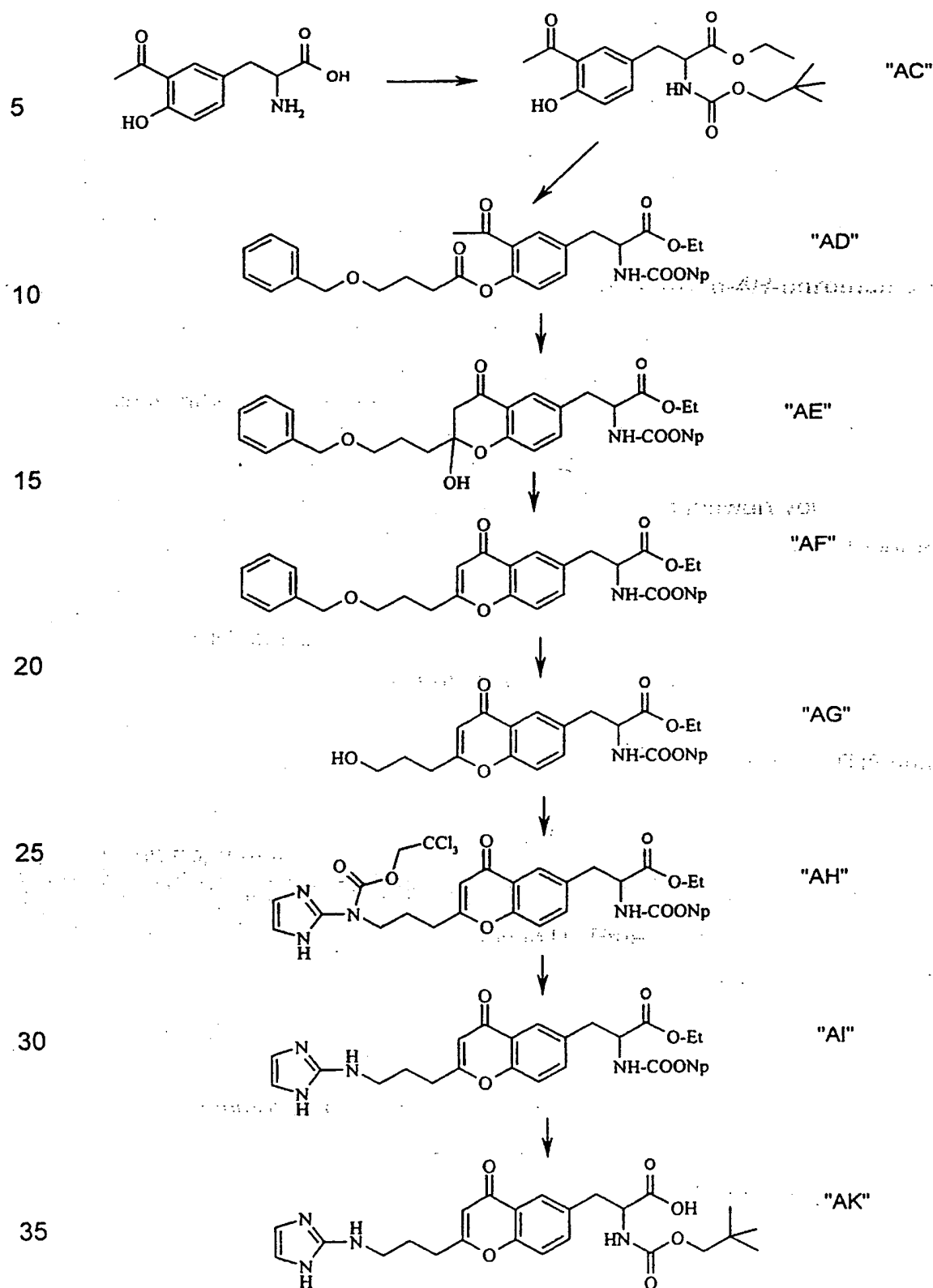
10 Eine Lösung von 280 mg (4.15 mmol) "AH" in 5 ml THF mit 0.5 ml Essigsäure und 0.5 ml Wasser wird mit 500 mg (7.7 mmol) Zinkstaub versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend filtriert man ab, engt die Lösung ein und trocknet den Rückstand.

15 Ausbeute: 210 mg (2S)-3-{2-[3-(1*H*-Imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure-ethylester ("AI"), FAB 499.

20 200 mg (0.4 mmol) "AI" werden in 4 ml Dioxan gelöst und mit 2 ml 1N HCl 12 h bei 75°C gerührt. Man engt man die Lösung ein und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC an RP-18 Kieselgel mit einem Laufmittelgradienten (Wasser/Acetonitril 99:1 nach 1:99 in 60 min). Das Produkt fällt nach Gefriertrocknung der HPLC-Fractionen als weißes, amorphes Pulver an.

25 Ausbeute: 103 mg (2S)-3-{2-[3-(1*H*-Imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure ("AK") F. 105-110°; FAB 471.

Schema 1:



Beispiel 2

5 **(2S)-3-{2-[3-(Pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure:**

Die Synthese der Verbindung erfolgt z.B. wie in Schema 2 angegeben.

10 Eine Lösung von 0.5 g (1.37 mmol) "AC" und 630 mg (1.77 mmol) 4-(Pyridin-2-yl-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyl)-amino)-buttersäure in 10 ml Dichlormethan wird bei RT mit 420 mg (2.04 mmol) DCC und 20 mg DMAP versetzt und 15 h gerührt. Dann filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan nach
15 und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Aceton 20:1 chromatographiert.

Ausbeute: 130 mg 4-(Pyridin-2-yl-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyl)-amino)-buttersäure-(2-acetyl-4-(2-carboxyethyl-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonyl-amino-ethyl)-phenylester ("BB"), FAB 704.

20 130 mg (0.185 mmol) "BB" werden mit 5.4 mg (0.18 mmol) Natriumhydrid (80% in Mineralöl) in 5 ml THF bei RT umgesetzt. Nach 45 min neutralisiert man mit Essigsäure und engt zum Rückstand ein.

25 Ausbeute: 130 mg (2S)-3-(2-Hydroxy-2-(3-(pyridin-2-yl-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyl)-amino)-propyl)-4-oxo-chroman-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("BC").

30 130 mg (0.18 mmol) "BC" werden in 5 ml Dichlormethan und 0.5 ml Trifluoressigsäure bei RT 15 h gerührt. Die Lösung wird anschließend eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

35 Ausbeute: 55 mg (2S)-3-(2-(3-((Pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyl)-amino)-propyl)-4-oxo-4H-chromen-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("BD") FAB 686.

Die Abspaltung der TROC-Gruppe von "BD" erfolgt analog "AI" und liefert nach Aufarbeitung 40 mg (2S)-3-{2-[3-(Pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure-ethylester ("BE").

5

40 mg (78 µmol) "BE" werden in 2 ml Dioxan mit 1 ml 1N HCl 60 h bei 70°C gerührt. Nach dem Einengen wird der Rückstand durch präp. HPLC an RP-18 Kieselgel gereinigt.

10

Ausbeute: 20 mg (2S)-3-{2-[3-(Pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure ("BF") als weißes, amorphes Pulver nach Gefriertrocknung, F. 80-85°, FAB 482.

15

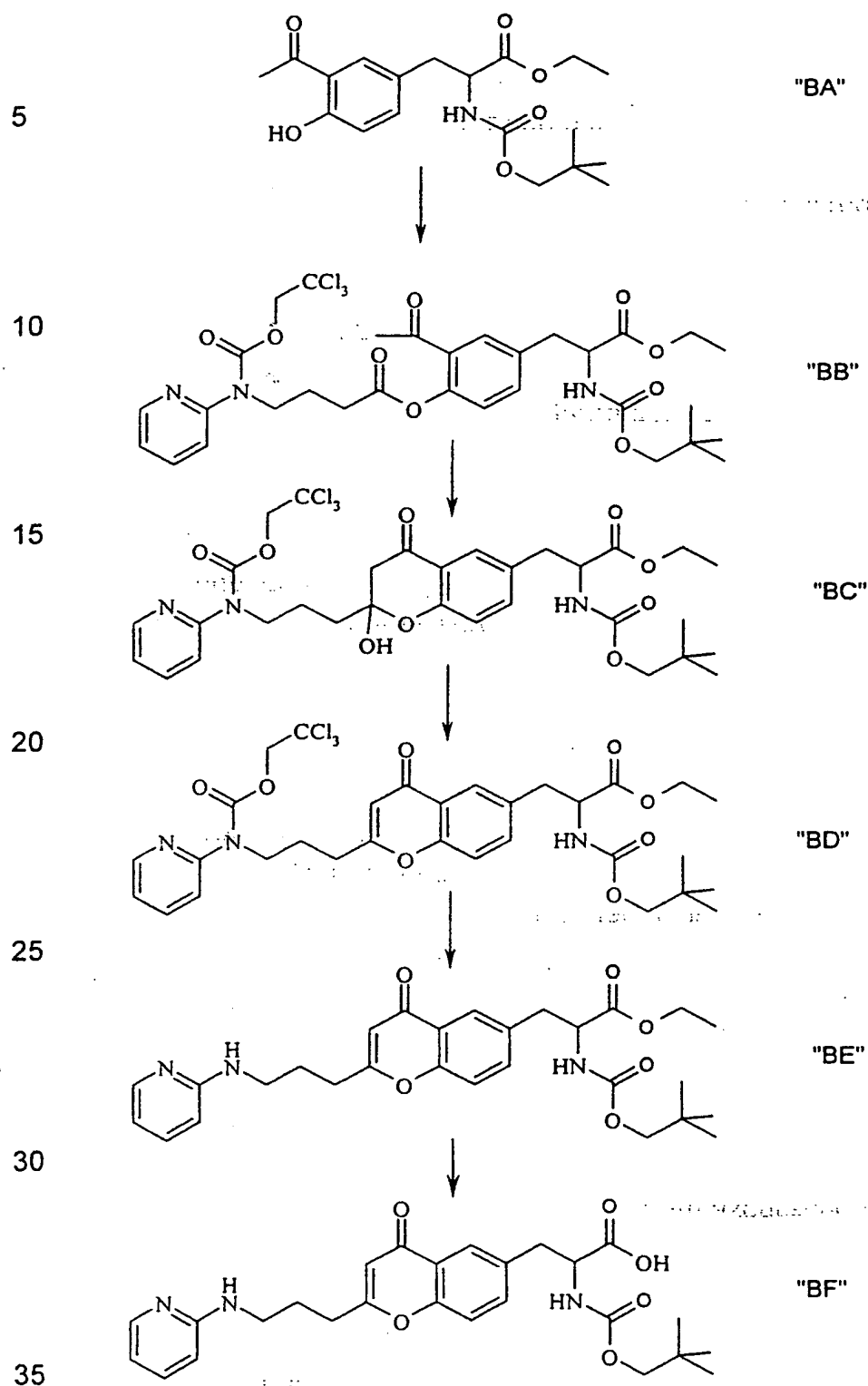
20

25

30

35

Schema 2:



Beispiel 3

(2S)-3-{2-[3-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure:

5

Die Synthese der Verbindung erfolgt z.B. wie in Schema 3 angegeben.

6.5 g (17.8 mmol) "AD" werden analog Beispiel 1 mit 5.2 g (35.6 mmol) 4-Acetoxy-buttersäure in Gegenwart von 7.5 g (39.1 mmol) EDCI und 5.9 ml (53.6 mmol) NMP in 100 ml DMF umgesetzt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Aceton 6:1 als Eluenten gereinigt.

10

15

Ausbeute: 7.7 g 4-Acetoxy-buttersäure-(2-acetyl-4-(2-carboxyethyl-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-ethyl)-phenylester ("CA")) als farbloses Öl, FAB 494.

20

Entsprechend Beispiel 1 werden 7.7 g (15.7 mmol) "CA" mit 489 mg (16.3 mmol) NaH (80% in Mineralöl) in 200 ml THF 16 h bei RT umgesetzt und aufgearbeitet.

25

Ausbeute: 7.2 g (2S)-3-(2-Hydroxy-2-(3-acetoxy-propyl)-4-oxo-chroman-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("CB") als Rohprodukt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

30

Analog Beispiel 1 verläuft die Dehydratisierung von 7.2 g (15.7 mmol) "CB" mit 18 ml Trifluoressigsäure in 180 ml Dichlormethan in 48 h bei RT. Das nach Einengen der Reaktionslösung erhaltene Rohprodukt wird getrocknet und direkt weiter umgesetzt.

35

Ausbeute: 7.0 g (2S)-3-(2-(3-Acetoxy-propyl)-4-oxo-4H-chromen-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("CC") als farbloses Öl.

7.0 g (14.7 mmol) "CC" werden in 200 ml wasserfreiem Ethanol mit 1.9 g (28 mmol) Natriumethylat 1 h bei RT gerührt. Anschließend neutralisiert

man mit saurem Ionentauscher, engt die Lösung zum Rückstand ein und chromatographiert an Kieselgel mit Toluol/Aceton 2:1.

Ausbeute: 2.4 g (2S)-3-(2-(3-Hydroxy-propyl)-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("CD"), FAB 434.

500 mg (1.15 mmol) "CD" werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und 1.5 h bei RT mit 370 mg (1.73 mmol) Pyridiniumchlorochromat oxidiert. Die Reaktionslösung wird über 30 g Kieselgel filtriert, der Filterkuchen mit Ethylacetat nachgewaschen und die Lösung eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 392 mg (2S)-3-(2-(3-Oxopropyl)-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl)-2-(2,2-dimethylpropyl)oxycarbonylamino-propionsäureethylester ("CE").

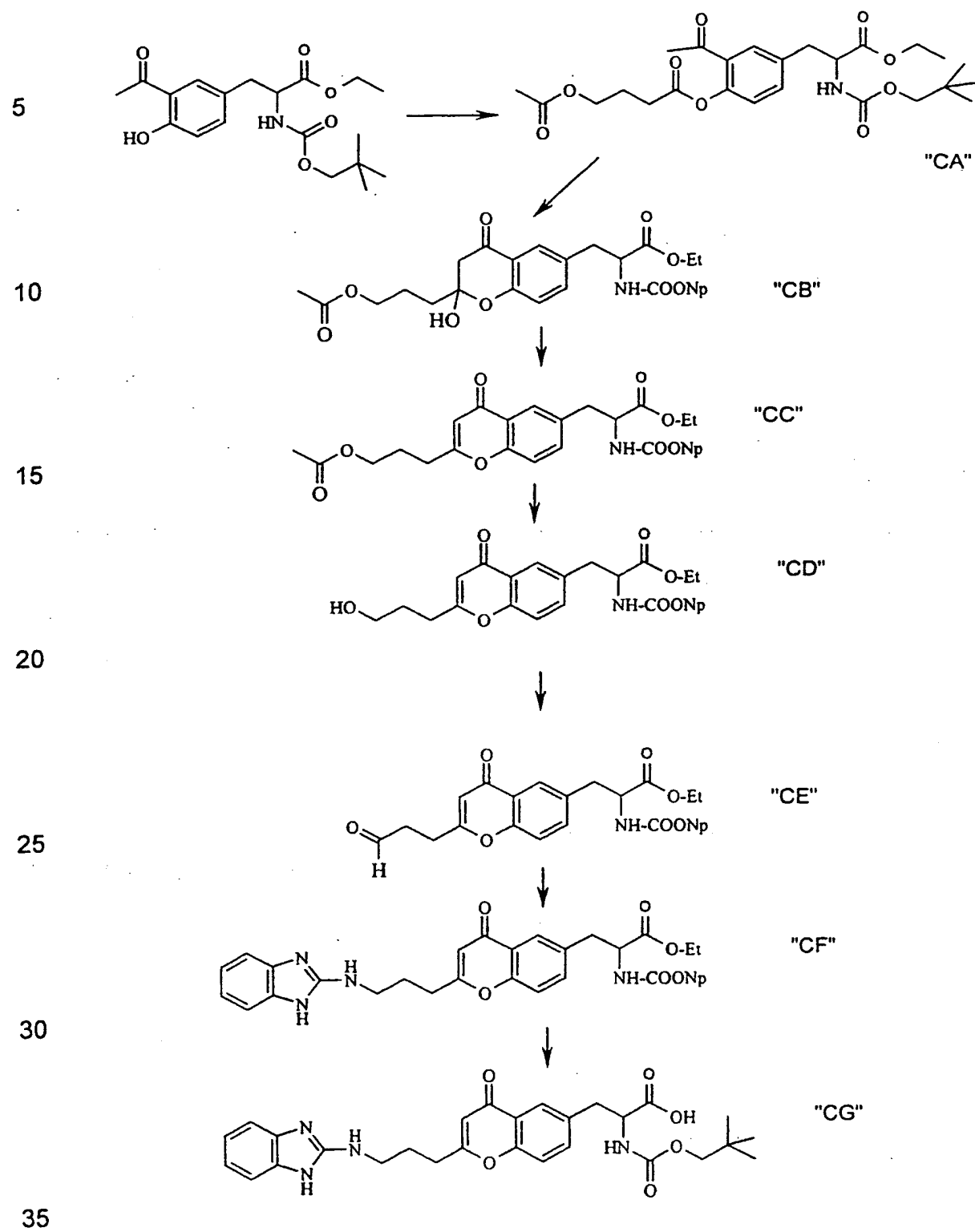
Das Rohprodukt "CE" (100 mg, 0.23 mmol) wird in 10 ml Pyridin gelöst und in Gegenwart von 0.13 ml (0.93 mmol) Triethylamin mit 33 mg (0.25 mmol) 2-Amino-benzimidazol umgesetzt. Nach beendeter Reaktion (3 h bei RT) gibt man 18 mg (0.46 mmol) Natriumborhydrid hinzu und rührt weitere 3 h bei RT. Anschließend neutralisiert man mit verd. Essigsäure, engt die Lösung ein und reinigt den Rückstand durch präp. HPLC an RP-18.

Ausbeute: 64 mg (2S)-3-{2-[3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäureethylester ("CF") als farbloses amorphes Pulver nach Gefriertrocknung, FAB 549.

50 mg (0.09 mmol) "CF" werden in 2 ml Dioxan mit 1 ml 1N HCl 12 h bei 80°C gerührt und anschließend eingeeengt.

Ausbeute: 45 mg (2S)-3-{2-[3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure ("CG"), FAB 521.

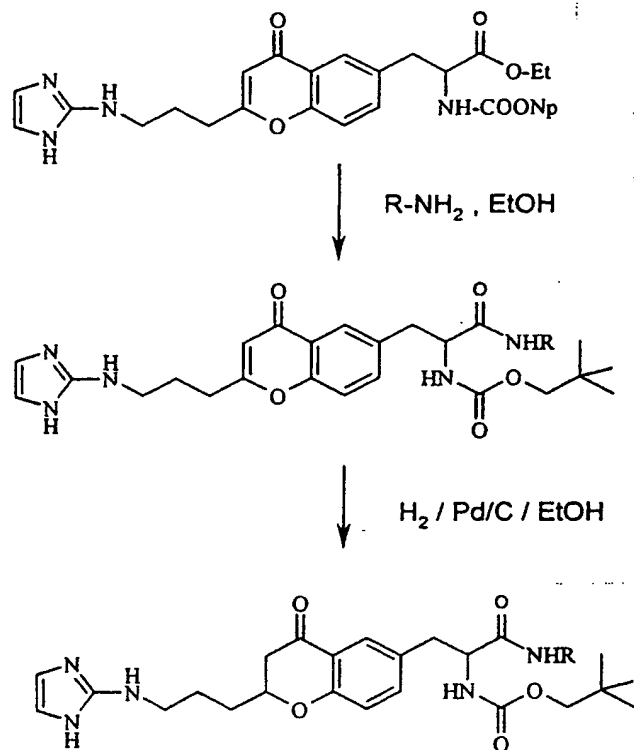
Schema 3:



Beispiel 4

Die Herstellung von Chromenonen und Chromanonen der Formel I, worin R^1 ein Amid bedeutet, kann z.B. analog Schema 4 durchgeführt werden.

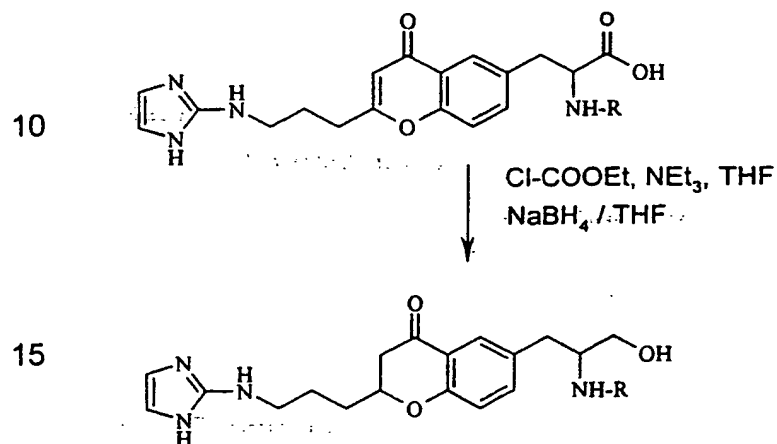
Schema 4:



Beispiel 5

Die Herstellung von Chromenonen der Formel I, worin R^1 CH_2OH bedeutet, kann z.B. analog Schema 5 durchgeführt werden.

Schema 5:



Beispiel 6

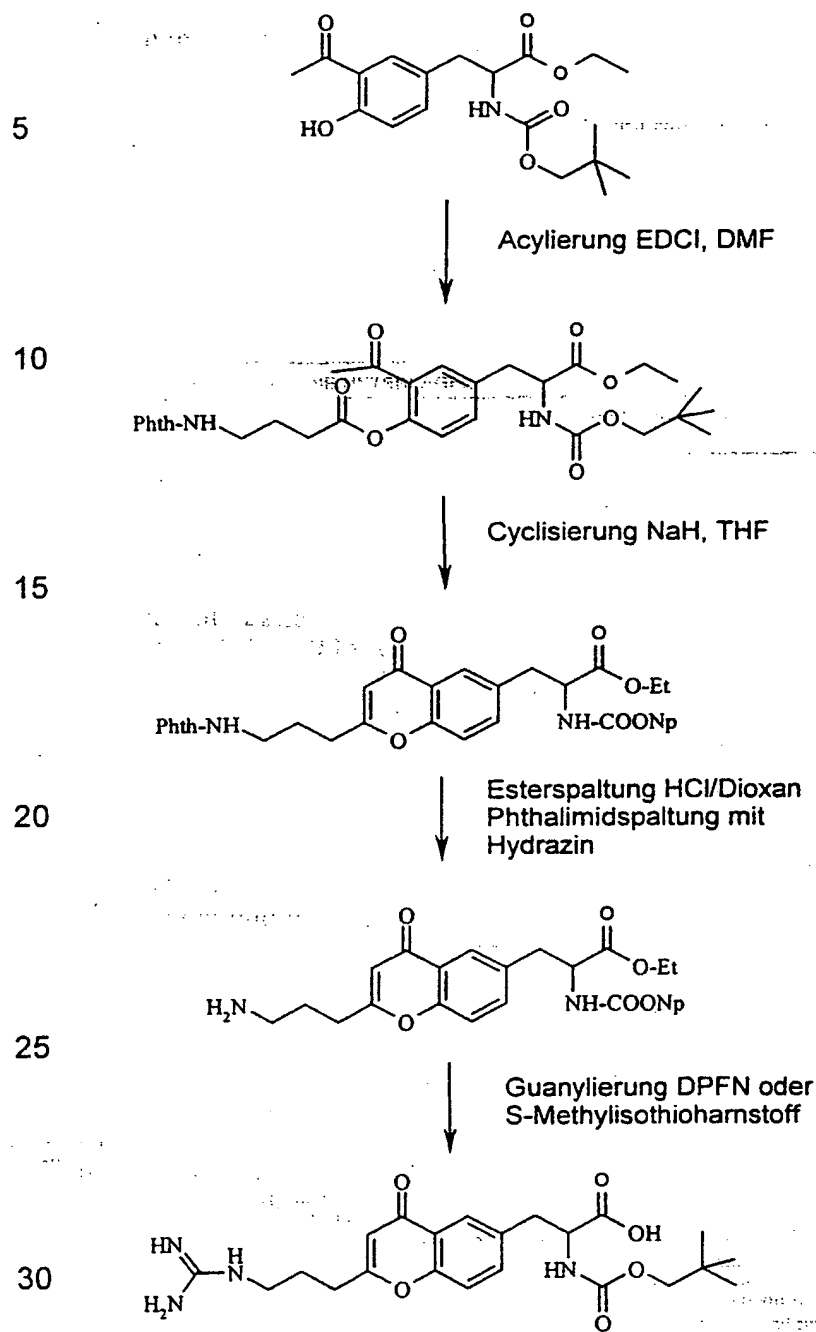
Die Herstellung von Chromenonen der Formel I, worin R^5 eine Guanidinogruppe bedeutet, kann z.B. analog Schema 6 durchgeführt werden.

25

30

35

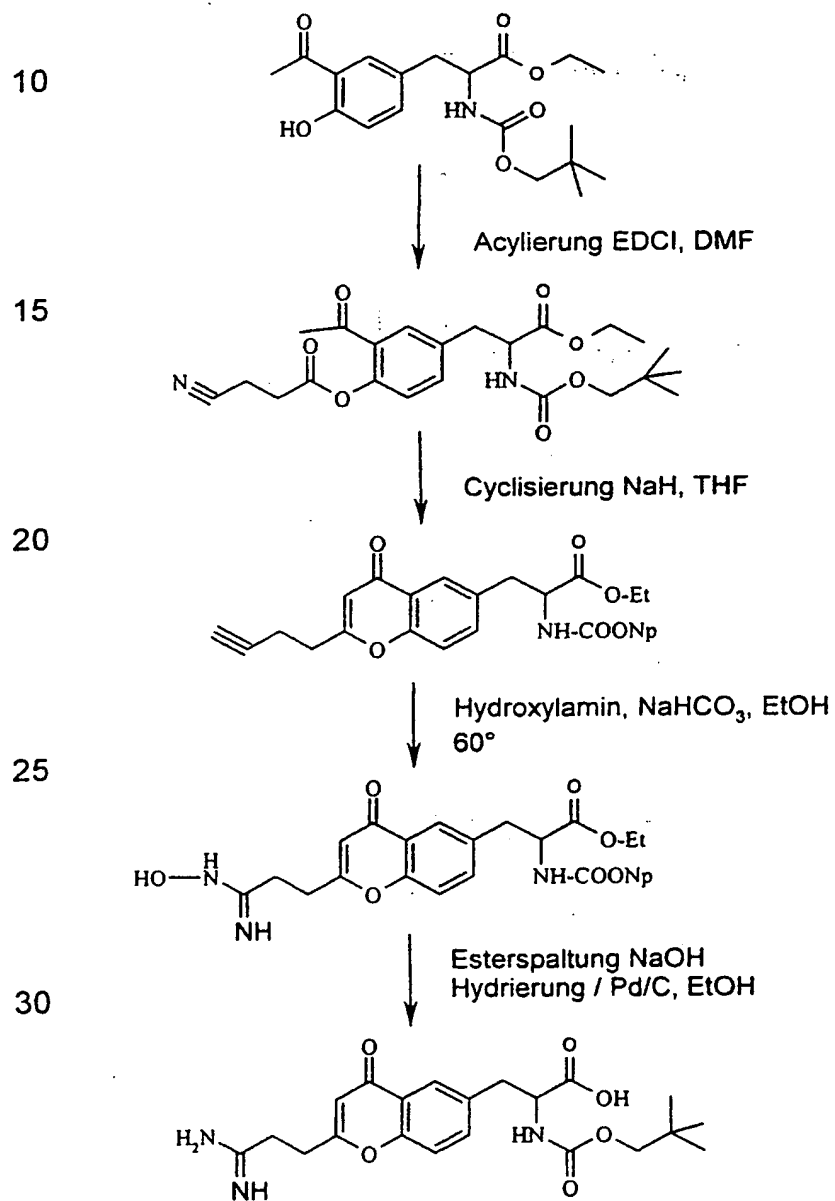
Schema 6:



Beispiel 7

Die Herstellung von Chromenonen der Formel I, worin R⁵ eine Amidinogruppe bedeutet, kann z.B. analog Schema 7 durchgeführt werden.

Schema 7:



Beispiel 8

Analog den Beispielen 1, 2 und 3 erhält man nachstehende Sulfonamid-
derivate

5

(2S)-3-{2-[3-(1H-Imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-
(2,2-dimethyl-propylsulfonamido)-propionsäure,

10

(2S)-3-{2-[3-(Pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-(2,2-
dimethyl-propylsulfonamido)-propionsäure,

(2S)-3-{2-[3-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-
2-(2,2-dimethyl-propylsulfonamido)-propionsäure,

15

(2S)-3-{2-[3-(1H-Imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-
butylsulfonamido-propionsäure,

(2S)-3-{2-[3-(Pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-
butylsulfonamido-propionsäure,

20

(2S)-3-{2-[3-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-
2-butylsulfonamido-propionsäure,

25

(2S)-3-{2-[3-(1H-Imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-
phenylsulfonamido-propionsäure,

(2S)-3-{2-[3-(Pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-
phenylsulfonamido-propionsäure,

30

(2S)-3-{2-[3-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-
2-phenylsulfonamido-propionsäure,

(2S)-3-{2-[3-(1H-Imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chromen-6-yl}-2-
benzylsulfonamido-propionsäure,

35

(2S)-3-{2-[3-(Pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-benzylsulfonamido-propionsäure,

5. (2S)-3-{2-[3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-benzylsulfonamido-propionsäure.

10

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g
20 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff
35 enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

20 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

25

30

35

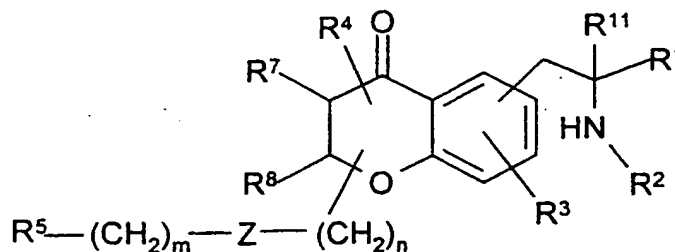
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10

worin



15

20

25

30

35

- R^1 CH_2OR^{10} , $COOR^{10}$, $CONHR^{10}$ oder $CON(R^{12})_2$,
- R^2 R^{10} , $CO-R^{10}$, $CO-R^6$, $COOR^6$, $COOR^{10}$, SO_2R^6 , SO_2R^{10} , $CONHR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHR^{10}$ oder $CON(R^{12})_2$,
- R^3 H, Hal, NHR^{10} , $N(R^{12})_2$, -NH-Acyl, -O-Acyl, CN, NO_2 , OR^{10} , SR^{10} , SO_2R^{10} , SO_3R^{10} , $COOR^{10}$, $CONHR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHR^{10}$ oder $CON(R^{12})_2$,
- R^4 H, A, Ar oder Aralkylen mit 7-14 C-Atomen,
- R^5 NH_2 , $H_2N-C(=NH)$ oder $H_2N-(C=NH)-NH$, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ oder SO_2R^{10} substituiert sein können, oder R^6-NH- ,
- R^6 einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NO_2 , =NH oder =O substituiert sein kann,
- R^7 , R^8 jeweils unabhängig voneinander fehlt oder H,

| | | |
|----|-----------------------------------|---|
| | R ⁷ und R ⁸ | zusammen auch eine Bindung, |
| 5 | Z | fehlt, O, S, NH, NR ¹ , C(=O), CONH, NHCO, C(=S)NH, NHC(=S), C(=S); SO ₂ NH, NHSO ₂ oder CA=CA', |
| | R ⁹ | H, Hal, OR ¹¹ , NH ₂ , NHR ¹² , N(R ¹²) ₂ , NHAcyl, OAcyl, CN, NO ₂ , SR ¹¹ , SOR ¹² , SO ₂ R ¹² oder SO ₃ H, |
| 10 | R ¹⁰ | H, A, Ar oder Aralkylen mit 7-14 C-Atomen, |
| | R ¹¹ | H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, |
| 15 | R ¹² | Alkyl mit 1-6 C-Atomen, |
| 20 | A | H oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ⁹ substituiertes Alkyl mit 1-15 C- oder Cycloalkyl mit 3-15 C-Atomen und worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können, |
| 25 | Ar | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder R ⁹ substituiertes ein- oder zweikerniges aromatisches Ringsystem mit 0, 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen, |
| | Hal | F, Cl, Br oder I, |
| 30 | m, n | jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4 |

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Enantiomere oder Diastereomere der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

5

a) (2S)-3-[2-(3-Aminopropyl)-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl]-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure;

10

b) (2S)-3-{2-[3-(1*H*-Imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure;

c) (2S)-3-{2-[3-(1*H*-Imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-chroman-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure;

15

d) (2S)-3-{2-[3-(Pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure;

20

e) (2S)-3-{2-[3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4*H*-chromen-6-yl}-2-(2,2-dimethyl-propoxycarboxamido)-propionsäure;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

25

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet,

30

a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

35

b) daß man einen Rest R¹, R² und/oder R⁵ in einen anderen Rest R¹, R² und/oder R⁵ umwandelt,

indem man beispielsweise

- 5 i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem
amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
- ii) einen Ester verseift,
- iii) eine Carbonsäure zu einem Alkohol reduziert,
- 10 iv) ein Hydroxyamidin durch Hydrierung in ein Amidin
überführt

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze
umwandelt.

15 5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch
unbedenklichen Salze und Solvate als GPIIb/IIIa-Antagonisten zur
Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrank-
ungen und Arteriosklerose.

20 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch
unbedenklichen Salze und Solvate als α_v -Integrininhibitoren zur
Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Throm-
bosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose,
Tumoren, Osteoporose und rheumatischer Arthritis.

25 7. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt
an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1
und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder
Solvate.

30 8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, da-
durch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach
Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen
Salze oder Solvate zusammen mit mindestens einem festen,
35 flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete
Dosierungsform bringt.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

5

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als α_V -Integrin-Inhibitor.

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 A61K31/35

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | EP 0 341 104 A (LIPHA) 8 November 1989 (1989-11-08) claims 1-23 | 1-10 |
| Y | WO 96 22288 A (ELI LILLY AND COMPANY) 25 July 1996 (1996-07-25) examples 1-31 | 1-10 |
| Y | WO 90 06921 A (THE UPJOHN COMPANY) 28 June 1990 (1990-06-28) claims 1-21 | 1-10 |
| Y | WO 91 19707 A (THE UPJOHN COMPANY) 26 December 1991 (1991-12-26) claims 1-17 | 1-10 |
| | -/-- | |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 December 1999

Date of mailing of the international search report

13/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/07725

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | US 5 703 075 A (R. B. GAMMILL ET AL.) 30 December 1997 (1997-12-30) claims 1-12 | 1-10 |
| Y | FR 2 717 479 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 22 September 1995 (1995-09-22) claims 1-10 | 1-10 |
| Y | FR 2 693 196 A (LIPHA) 7 January 1994 (1994-01-07) claims 1-21 | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07725

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 341104 | A | 08-11-1989 | AT 99302 T | 15-01-1994 |
| | | | AU 630345 B | 29-10-1992 |
| | | | AU 3250589 A | 12-10-1989 |
| | | | CA 1325205 A | 14-12-1993 |
| | | | DE 68911742 D | 10-02-1994 |
| | | | DE 68911742 T | 28-04-1994 |
| | | | DK 166789 A | 07-10-1989 |
| | | | ES 2060799 T | 01-12-1994 |
| | | | IE 62858 B | 08-03-1995 |
| | | | IL 89840 A | 31-10-1996 |
| | | | IN 170909 A | 13-06-1992 |
| | | | JP 2006473 A | 10-01-1990 |
| | | | NO 891415 A,B, | 09-10-1989 |
| | | | NZ 228625 A | 26-03-1992 |
| | | | OA 9036 A | 31-03-1991 |
| | | | PT 90214 A,B | 10-11-1989 |
| | | | SU 1739846 A | 07-06-1992 |
| | | | US 5116954 A | 26-05-1992 |
| | | | US H1427 H | 04-04-1995 |
| | | | YU 69289 A | 30-06-1991 |
| WO 9622288 | A | 25-07-1996 | US 5731324 A | 24-03-1998 |
| | | | AU 706278 B | 10-06-1999 |
| | | | AU 4758096 A | 07-08-1996 |
| | | | CA 2210682 A | 25-07-1996 |
| | | | EP 0804431 A | 05-11-1997 |
| | | | FI 972951 A | 21-08-1997 |
| | | | HU 9801433 A | 28-05-1999 |
| | | | JP 11502194 T | 23-02-1999 |
| | | | NO 973304 A | 10-09-1997 |
| WO 9006921 | A | 28-06-1990 | AU 634994 B | 11-03-1993 |
| | | | AU 4807190 A | 10-07-1990 |
| | | | CA 2006306 A | 21-06-1990 |
| | | | DK 118791 A | 19-06-1991 |
| | | | EP 0459983 A | 11-12-1991 |
| | | | HU 9500411 A | 28-11-1995 |
| | | | JP 4502322 T | 23-04-1992 |
| | | | NO 912420 A | 19-08-1991 |
| | | | US 5703075 A | 30-12-1997 |
| WO 9119707 | A | 26-12-1991 | AT 158288 T | 15-10-1997 |
| | | | AU 7998291 A | 07-01-1992 |
| | | | CA 2081577 A | 21-12-1991 |
| | | | DE 69127690 D | 23-10-1997 |
| | | | DE 69127690 T | 12-02-1998 |
| | | | DK 525123 T | 04-05-1998 |
| | | | EP 0525123 A | 03-02-1993 |
| | | | ES 2106783 T | 16-11-1997 |
| | | | GR 3025485 T | 27-02-1998 |
| | | | JP 5509302 T | 22-12-1993 |
| | | | US 5703075 A | 30-12-1997 |
| US 5703075 | A | 30-12-1997 | AT 158288 T | 15-10-1997 |
| | | | AU 7998291 A | 07-01-1992 |
| | | | CA 2081577 A | 21-12-1991 |
| | | | DE 69127690 D | 23-10-1997 |
| | | | DE 69127690 T | 12-02-1998 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07725

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5703075 A | | DK 525123 T | 04-05-1998 |
| | | EP 0525123 A | 03-02-1993 |
| | | ES 2106783 T | 16-11-1997 |
| | | GR 3025485 T | 27-02-1998 |
| | | JP 5509302 T | 22-12-1993 |
| | | WO 9119707 A | 26-12-1991 |
| | | AU 634994 B | 11-03-1993 |
| | | AU 4807190 A | 10-07-1990 |
| | | CA 2006306 A | 21-06-1990 |
| | | DK 118791 A | 19-06-1991 |
| | | EP 0459983 A | 11-12-1991 |
| | | HU 9500411 A | 28-11-1995 |
| | | JP 4502322 T | 23-04-1992 |
| | | NO 912420 A | 19-08-1991 |
| | | WO 9006921 A | 28-06-1990 |
| FR 2717479 A | 22-09-1995 | AU 2076195 A | 09-10-1995 |
| | | WO 9525731 A | 28-09-1995 |
| FR 2693196 A | 07-01-1994 | AU 4504993 A | 31-01-1994 |
| | | WO 9401434 A | 20-01-1994 |

IPK 7 C07D405/12 A61K31/35

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

IPK 7 C07D A61K

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Herz. C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | US 5 703 075 A (R. B. GAMMILL ET AL.) 30. Dezember 1997 (1997-12-30) Ansprüche 1-12 ---- | 1-10 |
| Y | FR 2 717 479 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 22. September 1995 (1995-09-22) Ansprüche 1-10 ---- | 1-10 |
| Y | FR 2 693 196 A (LIPHA) 7. Januar 1994 (1994-01-07) Ansprüche 1-21 ----- | 1-10 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/07725

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 341104 | A | 08-11-1989 | AT 99302 T | 15-01-1994 |
| | | | AU 630345 B | 29-10-1992 |
| | | | AU 3250589 A | 12-10-1989 |
| | | | CA 1325205 A | 14-12-1993 |
| | | | DE 68911742 D | 10-02-1994 |
| | | | DE 68911742 T | 28-04-1994 |
| | | | DK 166789 A | 07-10-1989 |
| | | | ES 2060799 T | 01-12-1994 |
| | | | IE 62858 B | 08-03-1995 |
| | | | IL 89840 A | 31-10-1996 |
| | | | IN 170909 A | 13-06-1992 |
| | | | JP 2006473 A | 10-01-1990 |
| | | | NO 891415 A, B, | 09-10-1989 |
| | | | NZ 228625 A | 26-03-1992 |
| | | | OA 9036 A | 31-03-1991 |
| | | | PT 90214 A, B | 10-11-1989 |
| | | | SU 1739846 A | 07-06-1992 |
| | | | US 5116954 A | 26-05-1992 |
| | | | US H1427 H | 04-04-1995 |
| | | | YU 69289 A | 30-06-1991 |
| WO 9622288 | A | 25-07-1996 | US 5731324 A | 24-03-1998 |
| | | | AU 706278 B | 10-06-1999 |
| | | | AU 4758096 A | 07-08-1996 |
| | | | CA 2210682 A | 25-07-1996 |
| | | | EP 0804431 A | 05-11-1997 |
| | | | FI 972951 A | 21-08-1997 |
| | | | HU 9801433 A | 28-05-1999 |
| | | | JP 11502194 T | 23-02-1999 |
| | | | NO 973304 A | 10-09-1997 |
| WO 9006921 | A | 28-06-1990 | AU 634994 B | 11-03-1993 |
| | | | AU 4807190 A | 10-07-1990 |
| | | | CA 2006306 A | 21-06-1990 |
| | | | DK 118791 A | 19-06-1991 |
| | | | EP 0459983 A | 11-12-1991 |
| | | | HU 9500411 A | 28-11-1995 |
| | | | JP 4502322 T | 23-04-1992 |
| | | | NO 912420 A | 19-08-1991 |
| | | | US 5703075 A | 30-12-1997 |
| WO 9119707 | A | 26-12-1991 | AT 158288 T | 15-10-1997 |
| | | | AU 7998291 A | 07-01-1992 |
| | | | CA 2081577 A | 21-12-1991 |
| | | | DE 69127690 D | 23-10-1997 |
| | | | DE 69127690 T | 12-02-1998 |
| | | | DK 525123 T | 04-05-1998 |
| | | | EP 0525123 A | 03-02-1993 |
| | | | ES 2106783 T | 16-11-1997 |
| | | | GR 3025485 T | 27-02-1998 |
| | | | JP 5509302 T | 22-12-1993 |
| | | | US 5703075 A | 30-12-1997 |
| US 5703075 | A | 30-12-1997 | AT 158288 T | 15-10-1997 |
| | | | AU 7998291 A | 07-01-1992 |
| | | | CA 2081577 A | 21-12-1991 |
| | | | DE 69127690 D | 23-10-1997 |
| | | | DE 69127690 T | 12-02-1998 |

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07725

| Im Recherchebericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5703075 A | | DK 525123 T | 04-05-1998 |
| | | EP 0525123 A | 03-02-1993 |
| | | ES 2106783 T | 16-11-1997 |
| | | GR 3025485 T | 27-02-1998 |
| | | JP 5509302 T | 22-12-1993 |
| | | WO 9119707 A | 26-12-1991 |
| | | AU 634994 B | 11-03-1993 |
| | | AU 4807190 A | 10-07-1990 |
| | | CA 2006306 A | 21-06-1990 |
| | | DK 118791 A | 19-06-1991 |
| | | EP 0459983 A | 11-12-1991 |
| | | HU 9500411 A | 28-11-1995 |
| | | JP 4502322 T | 23-04-1992 |
| | | NO 912420 A | 19-08-1991 |
| | | WO 9006921 A | 28-06-1990 |
| FR 2717479 A | 22-09-1995 | AU 2076195 A | 09-10-1995 |
| | | WO 9525731 A | 28-09-1995 |
| FR 2693196 A | 07-01-1994 | AU 4504993 A | 31-01-1994 |
| | | WO 9401434 A | 20-01-1994 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.